

SENSITIVITAS DAN SPESIFISITAS *RAPID DIAGNOSTIC TEST* (RDT) UNTUK DIAGNOSIS MALARIA PADA IBU HAMIL DI MALUKU

Vebiyanti Tentua

Staff Pengajar Fakultas Kedokteran, Universitas Pattimura, Ambon
E-mail: vebi_tentua@yahoo.com

Diterima 20 April 2015/Disetujui 11 Juni 2015

Abstract

Objective: Pregnant women are one of the groups at risk for infection by the malaria parasite in endemic areas. The impacts of malaria in pregnancy are such as anemia and severe malaria that can cause death for mother, fetus and newborn. Clinical symptoms that are likely to be not typical until asymptomatic in pregnancy are one of the obstacles in diagnosing malaria in pregnancy in endemic areas. Diagnosis of malaria in pregnant women using microscopes is limited because *P. falciparum* parasite is more present in the placenta than in peripheral blood, in contrast to *P. vivax*. RDT *SD BIOLINE Pf/Pan* is one of the WHO recommendations for the RDT product around 1-4 and has been used in Maluku. This tool is able to detect antigens of the *Plasmodium* metabolism results in peripheral blood so that it is regarded as more sensitive than microscope. The use of RDT *SD BIOLINE Pf/Pan* 05 FK 60 from Korea for the detection of *P. falciparum* HRP-2 antigen and *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* LDH antigen has not been previously evaluated in the Province of Maluku. The research objective was to evaluate the sensitivity and specificity of RDT *SD BIOLINE Pf/Pan* 05 FK 60 compared with microscopic examination as the gold standard for the diagnosis of malaria in pregnancy in Maluku.

Methods: This was a diagnostic test of malaria in pregnant women. The study was conducted in Ambon City health center and Haulussy Ambon Local Hospital. Sample data, the data of pregnancy, RDT result and microscopic result on the field were recorded in the questionnaire. The preparations of microscopic field were also collected to do examination in the Laboratory of Parasitology, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University.

Results: The results showed that RDT *SD BIOLINE Pf/Pan* 05 FK 60 had the sensitivity 80%, specificity 100%, PPV (Positive Predictive Value) 100%, NPV (Negative Predictive Value) 98% compared with microscopic as the gold standard.

Conclusion: RDT *SD BIOLINE Pf/Pan* was less sensitive to be used as a diagnostic test of malaria in pregnant patients in the Province of Maluku as malaria endemic areas.

Keywords: Malaria, pregnant woman, diagnostic test, validity, *Rapid Diagnostic Test* (RDT) *SD BIOLINE Pf/Pan*

Abstrak

Latar Belakang: Wanita hamil adalah salah satu kelompok berisiko malaria di daerah endemis. Dampak malaria pada kehamilan seperti anemia dan malaria parah dapat menyebabkan kematian bagi ibu, janin dan bayi baru lahir. Gejala klinis yang mungkin tidak khas sampai asimtomatik pada kehamilan adalah

salah satu kendala dalam mendiagnosis malaria dalam kehamilan di daerah endemik. RDT p-LDH/HRP2 Pf/Pan adalah salah satu rekomendasi WHO pada putaran 1-4 dan telah digunakan di Maluku. Alat ini mampu mendeteksi antigen dari hasil metabolisme *Plasmodium* dalam darah perifer sehingga dianggap lebih sensitif dibandingkan mikroskop. Penggunaan p-LDH/HRP2 Pf/Pan untuk mendeteksi *P. falciparum* HRP-2 antigen dan p LDH dari *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* antigen belum pernah dievaluasi di Propinsi Maluku. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi validitas p-LDH/HRP2 Pf/Pan dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopis sebagai standar baku emas untuk diagnosis malaria dalam kehamilan di Maluku.

Metode: Penelitian ini merupakan studi cross-sectional menggunakan tes diagnostik malaria pada wanita hamil. Penelitian dilakukan di Kota Ambon Puskesmas, Puskesmas Savana Jaya Pulau Buru dan Haulussy RSUD Ambon. Data sampel, data kehamilan, hasil RDT dan hasil mikroskopis di lapangan dicatat dalam kuesioner. Pemeriksaan mikroskopis dilakukan di Laboratorium Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada.

Hasil: Validitas RDT p-LDH/HRP2 Pf/Pan memiliki sensitivitas 80%, spesifisitas 100%, PPV 100%, NPV 98% dibandingkan dengan mikroskopis sebagai standar baku emas.

Kesimpulan: Alat diagnostik p-LDH/HRP2-RDT (*Pf/Pan*) kurang sensitif untuk mendeteksi malaria pada ibu hamil di Provinsi Maluku sebagai daerah endemis malaria.

Kata kunci: Malaria, wanita hamil, tes diagnostik, validitas, *Rapid Diagnostic Test* (RDT) *SD BIOLINE Pf/Pan*

PENDAHULUAN

Penyakit malaria merupakan salah satu penyakit infeksi penyebab kematian kedua setelah tuberkulosis (Schantz-Dunn and Nour, 2009), dengan jumlah kematian sebanyak 655.000 orang dari 216 juta kasus malaria positif (WHO, 2011). Salah satu kelompok yang berisiko terinfeksi malaria adalah ibu hamil. Sekitar 250 juta ibu hamil di dunia memiliki risiko terinfeksi malaria. Jumlah ibu hamil dan bayi yang meninggal karena anemia dan malaria berat akibat malaria adalah 10.000 wanita hamil dan 200.000 bayi setiap tahun (WHO, 2007; Schantz-Dunn and Nour, 2009).

Penyakit malaria di Indonesia pada kelompok risiko tinggi yaitu ibu hamil, bayi dan balita, masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang dapat mempengaruhi kematian (Dirjen P2 & PL, 2008). Wilayah Indonesia Timur termasuk dalam stratifikasi malaria tinggi, berdasarkan *Annual Parasit Incidence* (API). Maluku adalah salah satu provinsi

yang menempati urutan keempat API tertinggi sesudah NTT (Laihad, 2011).

Jumlah ibu hamil yang menderita malaria di Provinsi Maluku dari hasil *Mass Blood Survey* (MBS) tahun 2008 menggunakan alat diagnostik *Rapid Diagnostic Test* (RDT) adalah sebanyak 455 orang. Jumlah ini menempati urutan kedua setelah Provinsi Nusa Tenggara Timur (Laihad, 2011). Ibu hamil yang terinfeksi malaria kemudian mengalami peningkatan menjadi 904 ibu hamil pada tahun 2011 di Maluku (Bagian P2B Dinas Kesehatan Provinsi Maluku, 2011).

Pemeriksaan parasit malaria pada ibu hamil merupakan cara yang dilakukan untuk bisa membantu menegakkan diagnosis malaria, selain dari anamnesis dan pemeriksaan fisik. Gejala klinik malaria yang tidak spesifik (*oligosymptomatic*) hingga *asymptomatic* pada ibu hamil yang tinggal di daerah endemis merupakan kendala dalam mendiagnosis malaria pada kehamilan. Ketidakterediaan alat diagnostik dantenaga ahli, serta kurangnya aturan standar penggunaan alat diagnostik

merupakan sebuah tantangan untuk menegakkan diagnosis pada ibu hamil dengan malaria (Singer *et al.*, 2004).

Jumlah parasit yang rendah di darah tepi akibat proses skuestrasi di plasenta oleh infeksi *P.falciparum* karena perlekatan antigen protein VAR2CSA di permukaan eritrosit dengan reseptor *Chondroitin Sulfat A* (CSA) dan *Hyaluronic acid* (HA) dari plasenta menyebabkan penggunaan RDT yang prinsipnya menangkap target antigen yang diproduksi oleh *Plasmodium* dalam darah penderita malaria pada ibu hamil telah memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan mikroskopis (Leke *et al.*, 1999; Uneke, 2008).

Salah satu upaya penanggulangan malaria pada ibu hamil di Provinsi Maluku adalah dengan diagnosis dini malaria menggunakan alat diagnostik mikroskopis dan RDT. Alat RDT untuk mendiagnosis malaria yang digunakan di Maluku adalah RDT dengan merk dagang SD (*Standard Diagnostics*) *BIOLINE Pf/Pan* buatan Korea. Alat ini dapat mendeteksi antigen HRP-2 (*Histidin Rich Protein II*) dari *P.falciparum* dan antigen p-LDH (*Lactate Dehydrogenase*) dari *Plasmodium* lainnya (*P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale*), namun evaluasi validitas penggunaan alat diagnostik mikroskopis dan RDT *SD BIOLINE Pf/Pan* bagi ibu hamil di Provinsi Maluku belum pernah dilakukan sebelumnya, sedangkan alat RDT dengan validitas tinggi bagi ibu hamil sangat diperlukan terutama bagi daerah endemis yang terpencil dengan keterbatasan alat dan tenaga mikroskopis. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti ingin mengetahui seberapa besar sensitivitas dan spesifitas penggunaan RDT *SD BIOLINE Pf/Pan* dengan pemeriksaan mikroskopis sebagai standar baku emas yang merupakan program pemerintah untuk mendiagnosis malaria pada ibu hamil di Maluku?

MATERI DAN METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian *diagnostic test*, dengan subyek penelitian adalah seluruh ibu hamil yang datang ke Puskesmas Kota Ambon dan RSUD Haulussy Ambon, dengan sampel penelitian adalah darah ibu hamil yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Tempat penelitian: Puskesmas Kota Ambon dan RSUD Haulussy Ambon. Penelitian dilakukan mulai periode bulan September 2012 sampai dengan jumlah sampel tercapai. Kriteria inklusi: Ibu hamil yang tinggal dan menetap di Maluku > 2 tahun, ibu hamil dengan gejala demam (suhu > 37,4°C) dalam 2 minggu terakhir, ibu hamil tanpa gejala demam namun memiliki salah satu dari tanda berikut, yaitu: konjungtiva anemis, lemas, letih, lesu, nyeri otot, sakit kepala, perdarahan pervaginam, mual dan muntah, diare.

Kriteria eksklusi: ibu hamil yang sedang meminum obat antimalaria atau yang baru meminum obat malaria dalam kurun waktu 2 minggu terakhir, ibu hamil yang tidak bersedia menandatangani *informed consent* penelitian.

Analisis Data

Analisis data dilakukan secara deskriptif. Analisis deskriptif digunakan untuk membandingkan perbedaan proporsi penderita positif dan negatif malaria yang diperiksa dengan menggunakan sediaan darah mikroskopis dan RDT *SD BIOLINE Pf/Pan*. Setelah proporsi diketahui, kemudian dinilai validitas alat diagnostik RDT *SD BIOLINE Pf/Pan*05FK60 dibandingkan dengan mikroskop sebagai standart baku emas, dengan menilai sensitivitas, spesifitas, *positive predictive value*, *negative predictive value*, nilai kesepakatan (Kappa).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini diperoleh 59 sampel ibu hamil yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Rata-rata usia ibu hamil adalah 26,02 tahun (range: 16-39 tahun). Dari hasil pemeriksaan dengan mikroskopis, didapatkan prevalensi malaria pada ibu hamil dengan mikroskopis sebanyak 5 orang (8,5%), dengan prevalensi malaria ibu hamil dengan pemeriksaan RDT adalah 4 orang (6,8%) (Tabel 1).

Tabel 1. Perbandingan hasil pemeriksaan RDT *SD Bioline P. f/Pan* dengan Mikroskopis pada ibu hamil di Puskesmas Kota Ambon, Puskesmas Savana Jaya P. Buru dan RSUD Haulussy pada bulan September 2012 – April 2013.

		Mikroskopis		Total
		Positif	Negatif	
RDT <i>SD Bioline P. f/Pan</i>	Positif	4	0	4
	Negatif	1	54	55
Total		5	54	59

Pada tabel 1, sensitivitas RDT dibandingkan mikroskopis sebagai standar baku emas adalah 80%, spesifisitas 100%, PPV 100%, NPV 98%.

Tabel 2. Distribusi jenis dan jumlah parasit malaria dari pemeriksaan mikroskopis pada ibu hamil di Puskesmas Kota Ambon, Puskesmas Savana Jaya P. Buru dan RSUD Haulussy pada bulan September 2012 – April 2013.

No	Jenis	Jumlah parasit/ μ l
1	<i>P. vivax</i>	10800/ μ l
2	<i>P. falciparum</i> + <i>P. vivax</i>	15613/ μ l + 2473/ μ l

3	<i>P. falciparum</i> + <i>P. vivax</i>	14000/ μ l + 2039/ μ l
4	<i>P. falciparum</i>	5707/ μ l
5	<i>P. vivax</i>	1890/ μ l

Tabel 2 menunjukkan bahwa pada pemeriksaan mikroskopis, jenis infeksi malaria terbanyak diakibatkan oleh *P. vivax* baik infeksi tunggal maupun campuran. Infeksi tunggal *P. vivax* sebanyak 40% dengan jumlah parasit 1890-10800/ μ l. Infeksi tunggal *P. falciparum* sebesar 20%, dengan jumlah parasit *P. falciparum* adalah 5707/ μ l. Infeksi campuran *P. vivax* dengan *P. falciparum* adalah sebesar 40% dengan jumlah parasit *P. vivax* sebesar 2039-2473/ μ l dan *P. falciparum* 14000-15613/ μ l.

Tabel 3. Reliabilitas pemeriksaan RDT *SD Bioline Pf/Pan* malaria pada ibu hamil di Puskesmas Kota Ambon, Puskesmas Savana Jaya P. Buru dan RSUD Haulussy pada bulan September 2012 – April 2013.

		RDT 2		Total
		Positif	Negatif	
RDT 1	Positif	4	0	4
	Negatif	0	55	55
Total		4	55	59

Ket: Nilai Kappa < 0,20 merupakan angka kesepakatan yang sangat buruk; Nilai Kappa 0,21-0,40 buruk; Nilai Kappa 0,4-0,60 cukup; 0,61-0,80 angka kesepakatan baik; 0,81-1,00 angka kesepakatan sangat baik (Kattenberg, 2012).

Berdasarkan Tabel 3, hasil kesepakatan pembacaan hasil RDT *SD Bioline Pf/Pan* antara dua petugas kesehatan bidan maupun perawat menunjukkan indeks Kappa sebesar 1 ($p=0,001$). Angka ini merupakan angka

kesepakatan yang sangat baik. Seluruh hasil RDT yang positif menunjukkan infeksi campuran pada alat RDT (100%).

Penggunaan alat RDT malaria untuk mendiagnosis malaria bagi ibu hamil di Maluku sebagai daerah endemis malaria tinggi sangat diperlukan. Alat RDT yang mudah dilakukan oleh petugas kesehatan tanpa perlu keahlian khusus, mudah dibawa, serta memberi hasil yang cepat (<30 menit) merupakan keunggulan RDT dibandingkan mikroskopis bagi daerah dengan kondisi geografis yang sulit dan jauh dari Puskesmas.

Jumlah parasit yang rendah dalam darah akibat penekanan parasit oleh sistem immunitas ibu hamil yang didapat dapat menyebabkan sensitivitas RDT menjadi berkurang (Kattenberg *et al.*, 2011, Baker *et al.*, 2005). Rendahnya jumlah parasit dalam darah ini, memerlukan alat diagnosis RDT malaria dengan sensitivitas yang tinggi di daerah endemik malaria, sehingga pemberian terapi malaria dapat diberikan dengan tepat pada ibu hamil yang kemudian dapat mencegah serta mengurangi efek malaria terhadap ibu dan janin juga mencegah penularan malaria ke orang lain.

Hasil validitas RDT SD (*Standart Diagnostic*) *BIOLINE P.f/Pan* (sampel dari darah tepi) pada penelitian ini untuk pemeriksaan malaria pada ibu hamil memiliki sensitivitas 80%, spesifisitas 100%, PPV 100%, NPV 98% dengan mikroskopis sebagai standar baku emas. Nilai sensitivitas RDT SD *BIOLINE P.f/Pan* ini masih kurang sensitif untuk mendeteksi malaria pada kehamilan. Wongsrichanalai *et al.* (2007) menyatakan bahwa sensitivitas RDT harus lebih dari 95% dan spesifisitas diatas 85% hingga 100% sehingga dapat digunakan sebagai alat penunjang diagnosis malaria yang efektif. Menurut WHO. (2003) sensitivitas RDT harus lebih dari 95% dibandingkan dengan mikroskopis.

Sensitivitas RDT juga akan memberi hasil baik jika densitas parasit di darah tepi > 100 parasit/ μ l (Singer *et al.*, 2004). Spesifisitas RDT SD (*Standart Diagnostic*) *BIOLINE P.f/Pan* pada penelitian ini sudah baik (100%), sehingga dapat membedakan ibu hamil yang tidak menderita malaria dari seluruh ibu hamil yang dicurigai malaria.

Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian Sinaga. (2006) di Sei Barombang, Labuhan Batu, Sumatera Utara yang menemukan bahwa hasil uji RDT *Parascreen* memiliki sensitivitas sebesar 0% dan spesifitas 100% dibandingkan dengan mikroskopis sebagai standar baku emas. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan karena sampel di Sei Barombang diambil dari semua ibu hamil (dengan dan tanpa gejala malaria), sedangkan pada penelitian ini sampel diambil dari ibu hamil dengan gejala malaria yang khas dan tidak khas, sehingga dapat memberikan hasil sensitivitas yang lebih tinggi.

Faktor luar yang dapat mempengaruhi validitas RDT yaitu kondisi RDT, tehnik penggunaan RDT dan interpretasi hasil RDT SD *BIOLINE P.f/Pan* telah dicegah oleh peneliti dengan cara membawa RDT pada suhu yang tepat yaitu 4⁰C-30⁰C dan penggunaan RDT sebelum masa habis berlakunya, peneliti melakukan sosialisasi dan pelatihan cara penggunaan alat RDT kepada petugas puskesmas dan petugas Rumah Sakit sebelum penelitian sehingga petugas dapat menggunakan RDT dengan benar dan dapat membaca dengan benar interpretasi hasil RDT. Petugas mampu menginterpretasikan hasil RDT dengan benar, dibuktikan dengan nilai kesepakatan (Kappa) yang sangat baik (Tabel 3).

Derajat parasitemia yang dapat terlihat oleh mikroskop menunjukkan bahwa jenis malaria terbanyak adalah *P. vivax* sebesar 1890 – 10800/ μ l dan jumlah parasit *P. falciparum* adalah 5707 – 15613/ μ l. RDT

SD Bioline Pf/Pan pada penelitian ini dapat mendeteksi *P. falciparum* dalam darah dengan jumlah parasit > 5000 parasit/μl darah, *P. vivax* > 1000 parasit/μl darah. Satu hasil pemeriksaan mikroskopis positif *P. vivax* dengan jumlah parasit 10800/μl menunjukkan hasil negatif dengan RDT *SD BIOLINE P.f/Pan*, hal ini mungkin diakibatkan karena kondisi pewarnaan slide yang kurang baik, sehingga menemui kesulitan untuk menginterpretasinya.

Jenis antigen p-LDH yang dihasilkan oleh *Plasmodium* selain *P. falciparum* (*P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) pada alat RDT *SD BIOLINE P.f/Pan*, memberi nilai sensitivitas yang rendah yaitu 50% jika jumlah parasit 1-50/μl darah (*SD Malaria Antigen P.f/Pan*[®]), sehingga kemungkinan sebagian besar infeksi malaria pada jumlah parasit 1-50/μl darah di penelitian ini tidak terdeteksi dengan RDT. Untuk jenis antigen HRP-2 yang dihasilkan oleh *P. falciparum*, sensitivitasnya tinggi yaitu 93,8% jika jumlah parasit 1-50 parasit/μl darah (*SD Malaria Antigen P.f/Pa*^{n®}) dibandingkan dengan sensitivitas antigen P-LDH. Penelitian Kattenberg *et al.* (2012) di Nanoro, Burkino Faso pada ibu hamil menggunakan RDT *Advantage Malcard* untuk deteksi antigen p-LDH juga menghasilkan sensitivitas 54,8% lebih rendah dibandingkan dengan sensitivitas RDT *SD Bioline P. f* antigen HRP-2 81,3%. Faktor lain yang dapat mempengaruhi sensitivitas HRP-2 antigen yaitu kemungkinan adanya variabilitas struktur antigen akibat terjadinya delesi antigen HRP-2 atau adanya mutasi antigen HRP-2 (Wongsrichanalai *et al.*, 2007; Akinyi *et al.*, 2013).

Penelitian Baker *et al* (2005) menemukan adanya mutasi antigen dari HRP-2 menjadi HRP-3 setelah dilakukan *sequence*. Mutasi antigen menyebabkan antigen HRP-2 pada sampel tidak dapat

terdeteksi oleh RDT PfHRP-2. Antigen PfHRP3 yang diproduksi parasit mengkode alanin dan asam amino kaya histidin yang hampir sama dengan antigen PfHRP2 namun memiliki perbedaan pada asam amino 4. Variasi genetik ini dapat mempengaruhi deteksi parasit *P. falciparum* pada jumlah < 1000 parasit/μl (Baker *et al.*, 2005).

KESIMPULAN DAN SARAN

Rapid Diagnostic Test (RDT) SD BIOLINE P.f/Pan 05FK60 kurang sensitif untuk mendiagnosis malaria pada ibu hamil di Provinsi Maluku yang adalah daerah endemis malaria dibandingkan dengan mikroskopis sebagai standar baku emas, yaitu 80%. Penggunaan RDT *SD Bioline Pf/Pan 05FK60* sebagai alat diagnostik malaria pada ibu hamil sebaiknya dipertimbangkan kembali penggunaannya di Maluku, sebab sensitivitasnya yang lebih rendah terhadap mikroskopis yaitu 80% dibawah dari standar WHO (2003) yaitu 95%, meskipun alat ini memiliki spesifisitas yang tinggi, yaitu 100%.

Penggunaan RDT sebagai alat diagnosis malaria pada ibu hamil terutama untuk ibu hamil di daerah endemis malaria seperti Maluku masih perlu diteliti lebih lanjut, oleh karena faktor imunitas dan adanya variasi antigen HRP2 pada setiap daerah dapat berbeda, sehingga dapat mempengaruhi sensitivitas RDT.

Perlunya penelitian awal mengenai validitas RDT malaria bagi ibu hamil sebelum alat tersebut digunakan untuk mendiagnosis, terutama pada ibu hamil yang tinggal daerah endemik malaria sehingga infeksi malaria pada ibu hamil dengan keadaan *oligosymptomatic* juga dapat terdiagnosis.

Perlu penelitian epidemiologi dan bioteknologi lebih lanjut mengenai adanya variasi antigen HRP-2 yang dapat

mempengaruhi reliabilitas alat RDT terutama untuk daerah Asia Pasifik.

DAFTAR PUSTAKA

- Akinyi, S., Hayden, T., Gamboa, D., Torres, K., Bendezu, J., *et al.*, 2013. Multiple genetic origins of histidine-rich protein 2 gene deletion in *Plasmodium falciparum* parasites from Peru. *Scientific Reports*, 3(2797): 1-8.
- Baker, J., McCarthy, J., Gatton, M., Kyle, D.E., Belizario, V., Luchavez, J., Bell, D., *et al.* Genetic Diversity of *Plasmodium falciparum* Histidine-Rich Protein 2 (PfHRP2) and Its Effect on the Performance of PfHRP2-Based Rapid Diagnostic Tests. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005; 192: 870-7.
- Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2008. Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia: Gebrak Malaria Depkes R.I, Jakarta.
- Dinas Kesehatan Provinsi Maluku, 2011. Laporan penemuan dan pengobatan malaria tahun 2010-2012 provinsi Maluku. Maluku. Dinas Kesehatan Provinsi Maluku.
- Kattenberg J.H., Tahita C.M., Versteeg I., Tinto H., Traoré-Coulibaly M., D'Alessandro U., Schallig H.D.F.H., *et al.* Evaluation of antigen detecting tests, PCR and microscopy for malaria diagnosis during pregnancy [dissertation]. University of Amsterdam, Amsterdam, 2012.
- Laihad, F.J. Epidemiologi Malaria di Indonesia. *Bulentin Jendela data dan Informasi Kesehatan*. Kementerian Kesehatan RI, 2011.
- Leke, R.F.G., Djokam, R.R., MBU, R., Leke, R.J., Fogako, J., Megnekou, R., Metenou, S., *et al.*, 1999. Detection of the *Plasmodium falciparum* Antigen Histidine-Rich Protein 2 in Blood of Pregnant Women: Implications for Diagnosing Placental Malaria. *Journal of Clinical Microbiology* 37(9):2992-6.
- Schantz-Dunn, J., Nour, N.M. Malaria and Pregnancy: A Global Health Perspective. *MedReviewsin Obstetrics and Gynecology*. 2009; 82 (3): 186-192.
- SD Bioline Malaria Antigen Pf/Pan® 05FK60, Korea.
- Singer, L.M., Newman, R.D., Diarra, A., Moran, A.C., Huber, C.S., Stennies, G., Sirima, S.B., *et al.* Evaluation of A Malaria Rapid Diagnostic Test for Assessing the Burden of Malaria During Pregnancy. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2004; 70(5):481-5.
- Sinaga, R. Penilaian sensitivitas dan spesifitas rapid diagnostic test (RDT) dengan baku emas slide darah mikroskop untuk deteksi dini malaria dalam kehamilan. Koleksi Tesis Perpustakaan UI, Jakarta, 2006.
- Uneke, C.J., 2008. Diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria in pregnancy in sub-Saharan Africa: the challenges and public health implications. *Parasitology research* 102(3):333-42.
- World Health Organization. World Malaria Report. Geneva, 2007.
- World Health Organization. *Basic Malaria Microscopy: Part I. Learner's guide:* ed 2. WHO, Switzerland, 2010.
- Wongsrichanalai, C., Barcus, M.J., Muth, S., Sutamihardja, A., Wernsdorfer, W.H. A Review of Malaria Diagnostic Tools: Microscopy and Rapid Diagnostic Test (RDT). *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007; 77(6 Suppl):119-27.
- World Health Organization. *Good practices for selecting and procuring rapid*

diagnostic tests for malaria. WHO, Geneva, 2011.
World Health Organization. Making Rapid Diagnosis: Making it Work. *WORLD*

HEALTH ORGANIZATION Regional Office for the Western Pacific, 05(January), 2003; pp.1-58.